Özgün Çalışma/Original Article *Mikrobiyol Bul 2018; 52(4): 329-339*

doi: 10.5578/mb.67408

Yoğun Bakım Ünitelerinde Kümülatif Antibiyogram ile Antibiyotik Direncinin İzlenmesi

Surveillance of Resistance in the Intensive Care Units Using a Cumulative Antibiogram

Caner YÜRÜYEN[1], Şölen DALDABAN DİNÇER[2], Özgür YANILMAZ[3], Efe Serkan BOZ[4], Sebahat AKSARAY[4]

[1] Üsküdar Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.
[1] *Uskudar State Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.*

[2] Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.
[2] *Umraniye Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.*

[3] Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.
[3] *Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.*

[4] Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul.
[4] *Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.*

Geliş Tarihi (Received): 10.07.2018 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 17.09.2018

ÖZ

Yoğun bakım üniteleri geniş spektrumlu antibiyotikler ile ampirik tedavinin uygulandığı, enfeksiyon etkeni patojen bakteriler arasında dirençli olanların seçilmesine yol açan baskının yoğun olduğu alanlardır. Çoklu ilaç direnci olan gram-negatif bakteriler tedavi seçeneklerinin az olması ve hasta sağkalım oranına olan olumsuz etkileriyle öne çıkmaktadır. Kümülatif anitibiyogram doğru ampirik tedavinin seçilmesinde, antibiyogram sonuçlarına göre tedavinin de-eskalasyonunda ve kurumların antibiyotik direnci ile mücadelede geliştirecekleri politikaları belirlemede yol göstericidir. Bu çalışmada, kümülatif antibiyogram sonucunu kullanarak bağlı bulunduğumuz bölgedeki kamu hastanelerinin yoğun bakım ünitelerindeki gram-negatif basillere ait antibiyotik direnç oranlarını belirlemek, yıllar içinde direnç değişimini göstermek ve hastaneler arasında fark olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır. İstanbul Kamu Hastaneleri Başkanlığı-2'ye bağlı hastanelerin yoğun bakım servislerinde 2014-2016 yılları arasında izole edilen gram-negatif basiller Vitek MS (bioMérieux, Fransa) sistemiyle tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılık testleri o yılın "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kriterlerine göre Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) sistemiyle gerçekleştirilmiştir. Bu izolatlara ait kümülatif antibiyogram raporları CLSI M39-A4 rehberine göre hazırlanmıştır. Raporlar hazırlanırken gram-negatif basiller non-fermentatif, enterik-idrar, enterik-idrar dışı olarak üç gruba ayrılmıştır. Üç yıllık sürede bu gruplardan farklı türlere ait sırasıyla toplam 2626, 1390 ve 2011 izolat rapora dahil edilmiştir. Üç yıllık sürede yıllar içindeki duyarlılık değişimi analiz edilmiştir. Hastaneler beş gruba ayrılarak aralarındaki fark araştırılmıştır. Non-fermentatif basiller arasında en sık *Acinetobacter baumannii* kompleks türleri izole edilmiştir. Direnç *A.baumannii* kompleks türlerinde en belirgin olarak bulunmuştur. Beta-laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılığın %10'un altında olduğu belirlenmiştir. *A.baumannii* kompleks ve *Pseudomonas aeruginosa* türlerinde kolistin duyarlılığı %98 ve üzeri olarak saptanmıştır. İdrar dışı enterik basiller arasında *Klebsiella pneumoniae* her üç yıl için de en sık

İletişim (Correspondence): *Uzm. Dr. Caner Yürüyen, Üsküdar Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, 34662, İstanbul, Türkiye.* ***Tel (Phone):*** *+90 535 950 4759,* ***E-posta (E-mail):*** *cyuruyen@gmail.com*

izole edilen tür olmuştur. İdrar dışı enterik basiller arasında en dirençli izolatlar *K.pneumoniae* türüne ait bulunmuştur. Dirençli bakterilere karşı en son çare ilaç olarak kullanılan kolistinin duyarlılığı bu tür için çalışmanın kapsadığı yıllar içinde %73-80 arasında değişiklik göstermiştir. İdrar dışı örneklerden ikinci en sık izole edilen tür olan *Escherichia coli* izolatlarında kolistin ve tigesiklin ile birlikte karbapenemlere duyarlılık oranları %90'ın üstünde bulunmuştur. İdrar örneklerinde en sık *E.coli* izole edilse de, *K.pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* test edilen antibiyotiklere daha dirençli bulunmuştur. *P.mirabilis* izolatlarında tüm antibiyotiklere ait duyarlılık oranlarında 2015-2016 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Karbapenem duyarlılığı %70'in altına düşmüştür. Hastaneler arasında *E.coli*, *Serratia* spp. ve *Stenotrophomonas maltophilia* duyarlılık oranı benzer bulunurken, diğer bakterilere ait duyarlılık profilleri daha heterojen bir dağılım göstermiştir. Standart bir rehber eşliğinde hazırlanan bu antibiyogramlar, İstanbul'un yaklaşık dörtte birini temsil eden bölgemizdeki antibiyotik direncinin ciddiyetini net olarak ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular göz önüne alındığında antibiyogram sonuçların tespit edilmesine kadar geçen sürede *K.pneumoniae* hariç diğer enterik basillerin ampirik tedavisinde tercih edilmesi gereken antibiyotik grubu karbapenemler olarak gözükmektedir. *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında ise ampirik tedavide ilk ilaç olarak kolistin dışında güvenilir bir tercih bulunmamaktadır. Ancak, bu etken ile mücadelede antibiyogram sonuçları eşliğinde de-eskalasyon yapılmasının uygun olduğu belirlenmiştir. Non-enterik basiller için de benzer şekilde ampirik tedavide kolistin alternatifsiz durumdadır. Bununla birlikte, birbirlerine coğrafi olarak yakın konumda olan hastanelerde gözlenen duyarlılık profili heterojenitesi hastanelerin yoğun bakım ünitelerinin floralarının farklılığına işaret etmektedir. Hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde komplikasyonların önlenmesi, maliyetin azaltılması ve hasta prognozunun düzetilmesi için bu çalışmadakine benzer kümülatif antibiyogram raporlarının hazırlanması ve bu raporların hastanelerde uygulanan enfeksiyon kontrol politikalarının bir parçası haline gelmesi uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: *Antibiyotik duyarlılığı; kümülatif antibiyogram; yoğun bakım ünitesi; gram-negatif basil.*

ABSTRACT

Empiric treatment with broad-spectrum antibiotics exerts condensed pressure in intensive care units (ICUs) for the selection of multidrug-resistant bacteria. Multidrug-resistant gram-negative bacteria became the focus of interest owing to limited treatment options and negative effects on patient survival. Cumulative antibiograms can guide selection of correct empiric treatment, de-escalation treatment according to antibiogram results and development of policies in fight against antibiotic resistance. In this study, we aimed to determine the antibiotic resistance rates of gram-negative bacilli in the intensive care units of the public hospitals in the region where we are connected by using the cumulative antibiogram result and to show the change of resistance over the years and to determine whether there is any difference between the hospitals. Gram-negative bacilli were isolated from ICUs of state hospitals in the second Istanbul State Hospitals Association area during 2014-2016. Isolates were identified using Vitek MS (bioMérieux, France) system and tested for antibiotic susceptibility with Vitek 2 (bioMérieux, France) system according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria followed during those years. Cumulative antibiogram reports for these strains were prepared according to the CLSI M39-A4 guide. Gram-negative bacilli were divided into three groups: non-fermentative, urinary enteric, and non-urinary enteric bacilli. Total number of strains isolated during three years from these groups were 2626, 1390 and 2011, respectively. Annual trends of susceptibility during the aforementioned years were evaluated. Hospitals were also classified into five groups and differences were evaluated in the susceptibility profiles of these hospitals. Among the non-fermentative bacilli, *Acinetobacter baumannii* complex was the most commonly isolated species and the most resistant bacteria against antibiotics. The susceptibility rates of *A.baumannii* complex against the beta-lactam group of antibiotics were < 10%. Colistin susceptibility rates of *A.baumannii* complex and *Pseudomonas aeruginosa* isolates were over 98%. Among the non-urinary enteric bacilli, *K.pneumoniae* was the most commonly isolated species displaying maximum antibiotic resistance. Susceptibility rates for colistin, which is the last resort for treating resistant gram-negative bacteria, ranged between 73% and 80%. *Escherichia coli*, which was the second most common isolated species among non-urinary bacilli, had susceptibility rates over 90% to carbapenems along with colistin and tigecycline. Although *E.coli* was the most commonly isolated species among urinary enteric bacilli, *K.pneumoniae* and *Proteus mirabilis* were the most resistant isolates. A statistically significant dec-

rease in susceptibility rates against all antibiotics was observed in *P.mirabilis* isolates between the years 2015-2016. Carbapenem susceptibility rates decreased below 70%. *E.coli*, *Serratia* spp., and *Stenotrophomonas maltophilia* had similar susceptibility profiles among different hospitals, indicating homogenous distribution, whereas other species had different profiles, indicating a more heterogenic distribution, among hospitals. The reports of this study were generated according to a standard guide and they clearly revealed the seriousness of antibiotic resistance in our region which represents approximately one-fourth area of Istanbul. When all the results were considered, best empiric treatment option for enteric bacilli except *K.pneumoniae* was carbapenems. For *K.pneumoniae* infections there is no reliable choice other than colistin but a de-escalation treatment can be planned according to antibiogram results. Similarly colistin is the first choice in empiric treatment of infecitons due to non-enteric bacilli. However, the heterogeneity of the susceptibility profile observed in the hospitals, which are geographically close to each other, indicated the difference in the flora of the intensive care unit of hospitals. It would be appropriate to prepare cumulative antibiogram reports similar to those in the present study, to prevent complications, reduce costs and improve patient prognosis in the intensive care units of hospitals and these reports should become part of the infection control policies applied in hospitals.

Keywords: *Antibiotic susceptibility; cumulative antibiogram; intensive care unit; gram-negative bacilli.*

GİRİŞ

Günümüzde çoklu ilaç direncine sahip gram-negatif bakteriler, tedavi seçeneklerinin az olması ve hasta sağkalım oranlarına olan olumsuz etkileriyle hastane enfeksiyonlarında öne çıkmaktadır. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) geniş spektrumlu antibiyotikler ile ampirik tedavinin yapıldığı, bakteriler arasında dirençli olanların seçilmesine yol açan baskının yoğun olduğu alanlardır. Bu nedenle, YBÜ'lerde çoklu ilaç direnci olan gram-negatif bakteriler sıklıkla izole edilmektedir.

YBÜ'lerden izole edilen dirençli gram-negatif bakterilere yönelik ampirik tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için direnç oranlarının yakından takip edilmesi gerekir. YBÜ gibi kritik durumdaki hastaların yattığı servislerde antibiyotik direncinin takip edilmemesi ya da takipte kurumlar arasında farklı yöntemler kullanılması hastanelerdeki direnç profilini belirlemeyi ve aynı bölgedeki hastaneler arasında karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir. Direncin takibinde kullanılabilecek yöntemlerden biri kümülatif antibiyogramlardır. Bu amaçla, "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" kümülatif antibiyogram hazırlama rehberi yayımlamış ve bu rehberde kümülatif antibiyogram hazırlanırken dikkat edilmesi gereken noktalar belirtilmiştir[1]. Kümülatif antibiyogram rehberi, yalnız ampirik tedavinin belirlenmesinde değil, ayrıca antibiyogram sonuç raporu çıktıktan sonra yapılacak olan de-eskalasyon tedavisine de yol gösterici olmaktadır. Bu noktada kümülatif antibiyogram raporunun sunduğu duyarlılık oranları dikkate alınarak kısıtlı bildirim kuralları eşliğinde uygun antibiyotiğin seçilmesi mümkün olmaktadır. Buna ek olarak, kümülatif antibiyogram raporları direnç artışını saptayarak dirençle mücadelede uygun politikalar geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Bu çalışmada, kümülatif antibiyogram sonucu kullanarak bağlı bulunduğumuz bölgedeki kamu hastanelerinin YBÜ'lerdeki gram-negatif basillere ait antibiyotik direnç oranlarını belirlemek, yıllar içinde direnç değişimini göstermek ve hastaneler arasında fark olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bakteri İzolatları

İstanbul Kamu Hastaneleri Başkanlığı-2'ye bağlı hastanelerin YBÜ'lerinde 2014-2016 yılları arasında izole edilen gram-negatif basiller Vitek MS (bioMérieux, Fransa) sistemiyle tanımlandı, antibiyotik duyarlılık testleri Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) sistemiyle gerçekleştirildi ve sonuçlar o yılın CLSI kriterlerine göre yorumlandı.

Kümülatif Antibiyogram Raporlarının Hazırlanması

İzolatlara ait kümülatif antibiyogram raporları CLSI M39-A4 rehberine göre hazırlandı[1]. İncelenen dönem içinde 30 ve üzeri sayıda izolatı olan bakteri türleri ya da cinsleri çalışmaya dahil edildi. Tarama amaçlı toplanan örneklerden izole edilen türler çalışmaya dahil edilmedi. Bakterilere ait izolatların rapora dahil edilmesinde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta tekrarlayan izolatlardır. Tekrarlayan izolat sorunu dirençli etkenlerin daha sık saptandığı ve hastane kaynaklı enfeksiyonların daha sık görüldüğü servislerde daha belirgindir[2]. Rehberdeki uyarılar dikkate alınarak tekrarlayan izolat sorununu çözmek için YBÜ'lere daha uygun olan ağırlıklı ortalama yöntemi tercih edildi. Bir hastaya ait tüm izolatlar dikkate alınırken o hastadan izole edilen bakteri türüne ait tüm izolatların farklı antibiyotiklere ait ortalama duyarlılık oranları hesaplanarak rapora bu değer girildi. Raporlar hazırlanırken rutin olarak test edilen antibiyotiklere yer verildi ve bu antibiyotiklere ait duyarlılık oranları bildirildi. Rehberde önerildiği gibi izolatlar için gruplandırma yapılarak izolatlar non-fermentatif, enterik-idrar, enterik-idrar dışı olarak üç gruba ayrıldı. İzolasyon sıklıkları az olduğu için yıllık raporlarda yer bulamayan bakteriler üç yıllık toplam sayıları ile rapora eklendi.

Yıllara göre raporlar hazırlandıktan sonra hastaneler arasındaki farkı araştırmak için dört eğitim ve araştırma hastanesi ayrı birer grup olarak (EAH 1-2-3-4), branş ve hizmet hastaneleri ise birlikte beşinci bir grup olarak değerlendirildi.

Eğitim ve araştırma hastaneleri sırasıyla 709, 660, 836 ve 300 yatakla hizmet vermektedir. Çalışmanın parçası olan hastanelerin hizmet ettiği toplam nüfus yaklaşık üç buçuk milyondur. Hastane düzeyinde değerlendirme yapılırken enterik basiller rehberde önerilen en az izolat sayısını sağlamak adına idrar ve idrar dışı olarak ayırım yapılmadan bütün olarak değerlendirmeye alındı. Bu değerlendirmede sadece idrar ve idrar dışı ortak kullanılan antibiyotiklere yer verildi. Bu şekilde hastaneler için ayrı ayrı raporlar hazırlandı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen duyarlılık sonuçlarının kesinliğini bildirmek için güven aralıkları (CI) modifiye Wald yöntemi kullanılarak hesaplandı. Raporda yer verilen her bakteri türü için antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içindeki değişimi eğilimler için ki-kare testi ile incelendi. Hastaneler arasında incelenen bakteriye göre fark olup olmadığı ki-kare testi ile araştırıldı. Her iki testte p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Non-fermentatif basiller arasında en sık *Acinetobacter baumannii* kompleks türleri izole edilmiştir (Tablo I). Antibiyotik direnci en yüksek seviyede *A.baumannii* kompleks türlerinde tespit edilmiştir. *A.baumannii* kompleks türlerinin beta-laktam grubu antibiyotiklere olan duyarlılıkları %10'un altında bulunmuştur. Piperasilin-tazobaktam, sefepim ve seftazidime duyarlılıkları üç yıllık dönemde anlamlı olarak azalmıştır. İkinci en sık izole edilen tür *Pseudomonas aeruginosa* olmuştur. Gentamisin ve meropeneme duyarlılık takip edilen süre içinde anlamlı olarak azalmıştır. *Stenotrophomonas maltophilia* en sık izole edilen üçüncü tür olmuştur. Levofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) rutin olarak test edilmiş ve raporun oluşturulduğu süre içinde duyarlılıkta anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

İdrar dışı enterik basiller arasında *Klebsiella pneumoniae* her üç yıl için en sık izole edilen tür olmuştur (Tablo II). İdrar harici enterik basiller arasında en az duyarlı izolatlar

Tablo I. *Non-Enterik Basillere Ait Kümülatif Antibiyogram Raporu-Duyarlılık Oranları*

Non-enterik basil	İzolat sayısı	Amikasin	Gentamisin	Seftazidim	Sefepim	Piperasilin-tazobaktam	Meropenem	Siprofloksasin	Trimetoprim-sülfametoksazol	Tigesiklin	Kolistin
2014											
Acinetobacter baumannii complex	304	51	49	5	4	25	5	6	38	73	99
Pseudomonas aeruginosa	150	72	72	49	47	28	59	60	Di	Di	99
Stenotrophomonas maltophilia	31	Di	Di	*	*	Di	Di	94	100	*	*
2015											
Acinetobacter baumannii complex	548	53	45	2	1	3	3	3	27	73	98
Pseudomonas aeruginosa	400	61	58	45	41	25	36	49	Di	Di	96
Stenotrophomonas maltophilia	118	Di	Di	*	*	Di	Di	82	86	*	*
2016											
Acinetobacter baumannii complex	523	53	54	2	1	2	4	3	41	69	98
Pseudomonas aeruginosa	364	61	54	42	39	22	41	53	Di	Di	98
Stenotrophomonas maltophilia	87	Di	Di	67	*	Di	Di	94	96	*	*
2014/15/16											
Achromobacter spp.	33	11	9	80	9	70	78	17	84	54	75
Elizabethkingia meningoseptica	30	30	32	Di	Di	30	Di	56	40	2	Di
Pseudomonas spp.	38	87	68	55	55	51	44	64	*	*	83

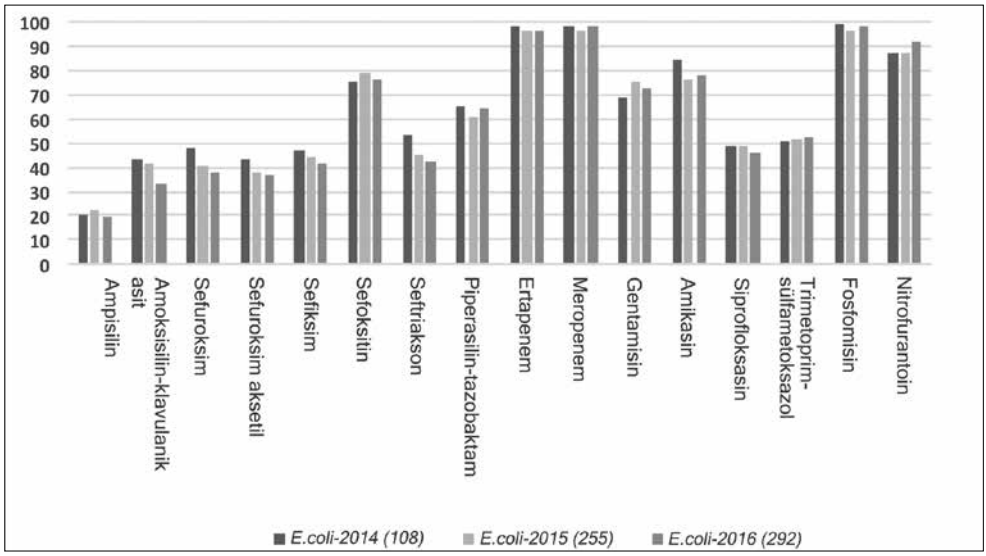
Di: Doğal dirençli.
* : Uygun olmayan ya da test edilmeyen antibiyotik.

Tablo II. *İdrar Dışı Enterik Basilere Ait Kümülatif Antibiyogram Raporu-Duyarlılık Oranları*

İdrar dışı enterik basiller	**İzolat sayısı**	**Ampisilin**	**Amoksisilin-klavulanik asit**	**Sefuroksim**	**Sefuroksim aksetil**	**Seftriakson**	**Sefepim**	**Sefoksitin**	**Piperasilin tazobaktam**	**Ertapenem**	**Meropenem**	**Gentamisin**	**Amikasin**	**Siprofloksasin**	**Trimetoprim-sülfametoksazol**	**Tigesiklin**	**Kolistin**
2014																	
Enterobacter spp.	36	Di	Di	29	20	40	51	Di	43	68	63	75	76	97	79	100	100
Escherichia coli	92	15	39	36	34	35	37	88	67	98	95	70	79	47	39	96	99
Klebsiella pneumoniae	205	Di	18	17	17	17	18	44	21	46	51	39	49	31	42	81	73
Serratia spp.	30	Di	Di	Di	Di	65	64	*	88	*	95	86	77	79	95	83	Di
2015																	
Enterobacter spp.	63	Di	Di	22	19	54	61	Di	46	81	82	76	83	86	78	86	94
Escherichia coli	195	13	32	29	26	31	31	76	59	94	94	68	74	48	46	99	100
Klebsiella pneumoniae	368	Di	13	11	11	12	14	31	22	36	35	33	43	28	38	84	73
Proteus mirabilis	54	16	33	38	37	44	37	68	78	87	87	38	90	36	32	Di	Di
Serratia spp.	53	Di	Di	Di	Di	77	89	Di	86	96	96	96	90	94	94	93	Di
2016																	
Enterobacter spp.	78	Di	Di	19	17	39	55	Di	51	73	78	84	92	87	92	92	93
Escherichia coli	192	13	23	27	25	31	30	73	51	96	96	73	71	51	51	99	99
Klebsiella pneumoniae	375	Di	28	14	14	15	16	38	27	44	46	38	43	34	38	84	80
Proteus mirabilis	74	25	57	42	41	43	44	57	78	83	82	38	78	40	23	Di	Di
Serratia spp.	62	Di	Di	Di	Di	76	91	Di	89	100	99	92	87	95	98	99	Di
2014/15/16																	
Klebsiella oxytoca	68	Di	71	68	68	73	90	97	71	95	96	90	94	98	91	100	97
Proteus mirabilis (2014)	23	20	30	28	28	39	35	84	85	68	78	22	78	24	17	Di	Di
Providencia spp.	43	Di	Di	Di	Di	7	10	81	70	90	87	2	97	12	13	Di	Di

Di: Doğal dirençli.
*: Uygun olmayan ya da test edilmeyen antibiyotik.

yine *K.pneumoniae* türüne aittir. Dirençli bakterilere karşı son ilaç olarak kullanılan kolistinin duyarlılığı bu tür için çalışmanın kapsadığı yıllar içinde %73-80 arasında değişmiştir. İkinci sıklıkta izole edilen *E.coli*'de test edilen piperasilin-tazobaktam ve sefoksitin duyarlılıklarında anlamlı azalma, TMP-SMZ duyarlılığında anlamlı artma tespit edilmiştir. Raporda *Enterobacte*r ve *Serratia* cins düzeyinde yer almıştır. *Enterobacter* spp.'ye ait duyarlılıkta anlamlı değişme bulunmazken, *Serratia* spp.'ye ait sefepim, siprofloksasin ve tigesiklin duyarlılığında anlamlı artış bulunmuştur. Raporda idrar dışı örneklerde 2014

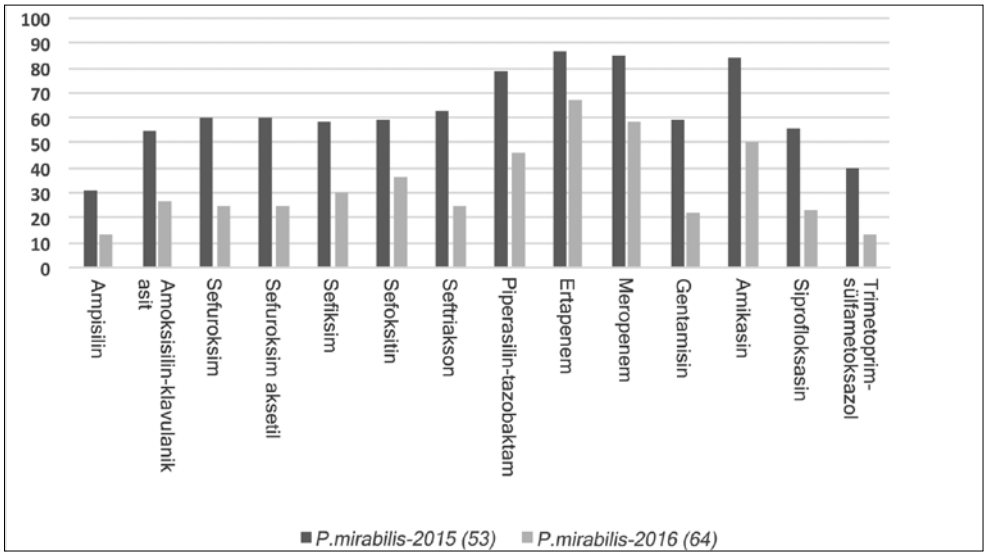


Şekil 1. *İdrar örneklerinden izole edilen Escherichia coli izolatlarının duyarlılık oranları (%).*

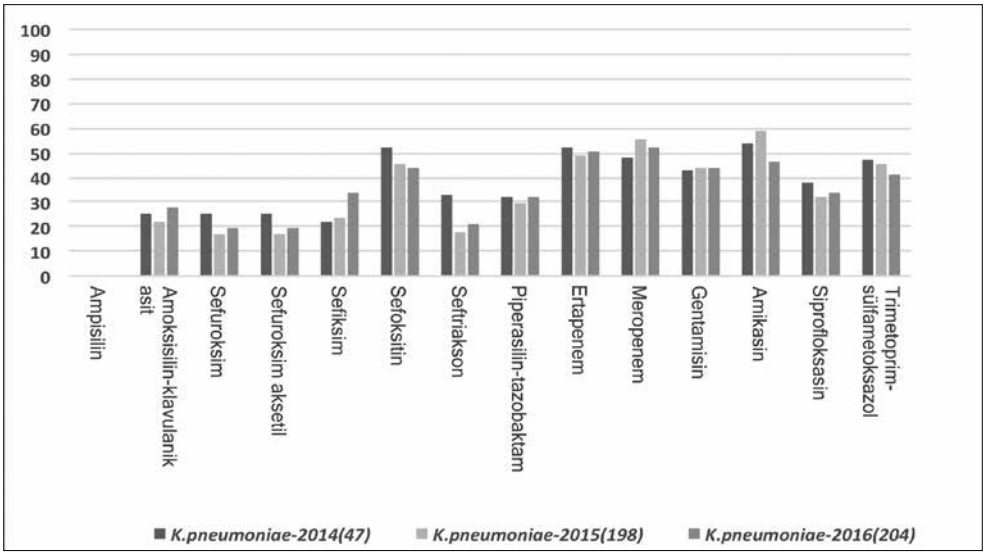
yılında yeterli sayıya ulaşamasa da diğer yıllarda yer bulan son bakteri *Proteus mirabilis* olmuştur. İdrar örneklerinden en sık *E.coli* izole edilmiştir (Şekil 1). *E.coli* izolatlarının duyarlılık oranlarında anlamlı değişim olmamıştır. *K.pneumoniae* ve *P.mirabilis* sıklık olarak *E.coli*'nin arkasında kalsalar da test edilen antibiyotiklere daha az duyarlı bulunmuştur (Şekil 2,3). *P.mirabilis* izolatlarına karşı test edilen tüm antibiyotiklerin duyarlılıklarında 2015-2016 geçişinde anlamlı azalma saptanmıştır. *K.pneumoniae* izolatlarında duyarlılık anlamlı bir şekilde değişmemiştir. *Enterobacter* spp. izolatlarında amikasin, gentamisin, meropenem ve ertapenem duyarlılık oranlarında 2015-2016 geçişinde anlamlı artış meydana gelmiştir.

Hastane düzeyinde yapılan değerlendirmede enterik basillerde en sık izole edilen tür olan *K.pneumoniae* incelendiğinde, üçüncü eğitim ve araştırma hastanesi ile diğer hastaneleri kapsayan beşinci grubun test edilen onaltı antibiyotiğin sekizinde benzerlik gösterdiği ve diğerlerinden ayrıldığı görülmüştür. *E.coli* ve *Serratia* spp. türlerine ait izolatların tüm gruplar arasında siprofloksasin hariç benzer duyarlılık oranlarına sahip olduğu görülmüştür. *E.coli*'de siprofloksasin duyarlılığı ikinci ve üçüncü hastanelerde diğerlerinden anlamlı farklı olarak %50'nin üzerinde bulunmuştur. *P.mirabilis* izolatlarına ait sonuçlar değerlendirildiğinde beşinci gruba ait izolatların anlamlı bir şekilde diğer gruplardakilere oranla daha az duyarlı olduğu görülmüştür. *Enterobacter* spp. izolatları incelendiğinde, birinci ve ikinci hastanelerde diğer hastanelerden farklı olarak aminoglikozid ve beta-laktam grubu antibiyotiklere azalmış duyarlılık saptanmıştır (Tablo III).

Non-enterik basiller içinde en sık izole edilen *A.baumannii* komplekse ait izolatların beta-laktam grubu antibiyotiklere ve siprofloksasine olan duyarlılıkları hastaneler arasında benzer bulunmuştur. Diğer antibiyotikler incelendiğinde üçüncü ve beşinci hastane grup-



Şekil 2. *İdrar örneklerinden izole edilen Proteus mirabilis izolatlarına ait duyarlılık oranları (%).*



Şekil 3. *İdrar örneklerinden izole edilen Klebsiella pneumoniae izolatlarına ait duyarlılık oranları (%).*

larındaki amikasin duyarlılığı diğerlerinden anlamlı olarak düşük seviyede saptanmıştır. İlginç olarak üçüncü hastaneden izole edilen bakterilerin gentamisin duyarlılığı diğerlerinden anlamlı olarak yüksek oranda tespit edilmiştir. *P.aeruginosa* izolatları hastaneler arası farklılık açısından incelendiğinde birinci hastanenin aminoglikozid direnci ile diğerlerinden ayrıldığı, beşinci grup ile piperasilin-tazobaktam açısından benzerlik olduğu görülmüştür. Beşinci grupta ayrıca beta-laktam ve siprofloksasine düşük duyarlılık oran-

Tablo III. *Hastane Düzeyinde Enterik Basillerin Duyarlılık Sonuçlarına Göre Dağılımı**

	K.pneumoniae	*E.coli***	*Serratia* spp.**	*P.mirabilis*	*Enterobacter* spp.
EAH 1					
EAH 2					
EAH 3					
EAH 4					
5.GRUP					

EAH: Eğitim ve araştırma hastanesi.
*: Diğerlerinden istatiksel olarak benzerlik gösteren veya ayrılan hastaneler koyu tonda gösterilmiştir.
**: *E.coli* ve *Serrati* spp. hastaneler arasında siprofloksasin hariç benzer duyarlılık yüzdelerine sahip.

larının öne çıktığı tespit edilmiştir. Üçüncü hastanenin ise sefepim ve seftazidim duyarlılık oranlarının yüksekliği ile diğerlerinden ayrıldığı belirlenmiştir. *S.maltophilia* izolatlarında ise hastaneler arasında duyarlılık farkı bulunmamıştır.

TARTIŞMA

YBÜ gibi kritik durumdaki hastalara hizmet verilen yerlerde dirençli mikroorganizmaların ampirik tedavisinin doğru bir biçimde yapılması komplikasyonları önlemede, maliyeti azaltmada, hasta prognozunun düzetilmesinde ve antibiyotik direnç gelişimi ile mücadelede önemlidir[3-7].

Kümülatif antibiyogram raporları standart bir şekilde düzenli olarak güncellenerek tercih edilmesi gereken antibiyotikler konusunda kliniklere yol gösterici olmaktadır. Kullanılan antibiyotiklerin duyarlılık oranlarının kümülatif antibiyogram ile takibi antibiyotik yönetimi programlarının önemli bir parçasıdır[2,8]. Yöntemin standardizasyonu, çalışmamızda olduğu gibi aynı bölgede yer alan farklı hastaneler arasında karşılaştırma yapmaya olanak vermektedir. Böylece bölgedeki direnç oranları ve müdahale edilmesi gereken noktalar belirlenebilmektedir. Kümülatif antibiyogramlar bu çalışmada olduğu gibi ardışık yıllar boyunca biriken verilerin incelenerek eğilimler ile ilgili bilgi sahibi olunmasını sağlamaktadır[9]. Bununla birlikte, antibiyogram verileri hasta düzeyinde karar verilirken dikkatli yorumlanmalıdır, çünkü hastaya ait özel durumlar verilecek antibiyotik seçimini ve izole edilen bakterinin etken mi kolonizan mı olduğu konusunu belirlemede öne çıkmaktadır. Kümülatif antibiyogramlar konusunda literatürde eleştirilen bir diğer nokta sonuçların kalitatif verilmesi yani minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerinin bulunmamasıdır[9]. Aynı çalışmada, tüm hastaneye ait sonuçların farklı servisleri doğru temsil edemediği ve bölümlere ayrılarak değerlendirmenin doğru olacağı belirtilmiştir[9]. Bu konu göz önüne alınarak çalışmamızda tüm hastanelere ait veriler laboratuvar işletim sisteminden elde edilmiş olmakla birlikte direnç probleminin en belirgin olduğu YBÜ'lerin verileri kullanılmıştır. Bu veriler kullanılırken rehberde ve literatürde önerildiği gibi tedaviyi daha doğru yönlendireceği düşünülerek gram-negatif basiller üç gruba ayrılarak raporlar oluşturulmuştur[1,10].

Ülkemizde YBÜ'lerde meydana gelen enfeksiyonların insidansını, bu hastalardan izole edilen bakterilerin dağılımını ve enfeksiyonların epidemiyolojisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır[11,12]. YBÜ'lerdeki enfeksiyonlarla ilgili yapılan uluslararası katılımlı nokta prevalansının incelendiği bir çalışmada dünya genelinde en sık izole edilen enterik basil *E.coli*, non-fermentatif basil ise *P.aeruginosa* olarak bulunmuştur[4]. Çalışmamızda farklı olarak ilk sırada izole edilen basiller *A.baumannii* kompleks ve *K.pneumoniae* türleri olmuştur. Direnç ile ilgili olarak ülkemizde veya yurt dışında yapılan farklı çalışmalarda gram-negatif basillerdeki direnç oranlarındaki artış ortaya konmuştur[8,12,13]. Bu çalışma kapsamında elde edilen oranlar, bölgemizdeki YBÜ'lerden izole edilen gram-negatif basillerdeki direnç probleminin Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki YBÜ'lere oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir[14]. Bu durum, özellikle ampirik tedaviyi etkilemektedir, çünkü ampirik tedavide tercih edilecek antibiyotiğin kullanılacağı bakterinin bu antibiyotiğe karşı kabul edilebilir bir duyarlılığa (> %90) sahip olması gerekmektedir[14]. Ancak bölgemizde *K.pneumoniae* izolatlarında bu duyarlılık oranlarına sahip antibiyotik bulunmamaktadır. Diğer dirençli bakterilerde bu orana erişilebildiği için tercih edilen antibiyotik olan kolistin kullanımının artması da kolistin direncine neden olabileceği için endişe vericidir[15]. Bu bilgi ile uyumlu olarak bölgemizde *A.baumannii*, *K.pneumoniae* ve *P.mirabilis* türlerine ait bazı izolatların direnç oranları çok yüksek olup bunlar için ampirik tedavide tercih edilecek kolistin dahil antibiyotik seçeneği kalmadığı görülmüştür. Elde edilen bulgular göz önüne alındığında antibiyogram sonuçları çıkana kadar *K.pneumoniae* hariç diğer enterik basilleri ampirik tedavisinde tercih edilmesi gereken antibiyotik grubu karbapenemler olarak gözükmektedir. *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında ise başlangıçta ampirik tedavi olarak kolistin dışında güvenilir tercih bulunmamaktadır. Ancak, antibiyogram sonuçları eşliğinde de-eskalasyon yapılabilir. Non-enterik basillerde de benzer şekilde başlangıç tedavisinde kolistin alternatifsiz durumdadır. Her iki grubun sonuçları birlikte düşünüldüğünde antibiyogram sonuçları belirlendikten sonra kullanılacak antibiyotik büyük olasılıkla kısıtlı bildirim gruplarından B ya da C grubunda olacaktır.

Raporda yer alan bakteri türlerinin direnç profilleri incelenerek hastaneler karşılaştırıldığında yalnız *E.coli*, *Serratia* spp. ve *S.maltophilia*'nın hastaneler arasında homojen bir direnç dağılımına sahip olduğu görülmüştür. Eğitim ve araştırma hastanelerinde her ne kadar bazı türlerin direnç profillerinde benzerlik olsa da direnç problemi ile öne çıkan türler birbirinden farklıdır. Beşinci grubu oluşturan hastanelerde çarpıcı bir şekilde ortaya konan *P.mirabilis* direncinin grubu oluşturan hastanelerden birinin YBÜ'sünün bu bakteri türü ile kolonizasyonu sonucu olduğu, bu çalışma sırasında gerçekleştirilen çalışmalar sırasında fark edilmiştir. Birbirlerine coğrafi olarak yakın konumda olan hastanelerde gözlenen duyarlılık profillerinin heterojen yapısı, izlenen enfeksiyon kontrol politikalarının ve tedavide tercih edilen antibiyotiklerin farklı olduğuna ve hastanelerin YBÜ'lerinin floralarının farklılığına işaret etmektedir. En sık izole edilen türler aynı olarak saptanmış olsalar bile duyarlılık profilleri birbirinden farklıdır. Bu kökenlerin genetik olarak benzerliğini araştıran moleküler çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, bölgemizde gram-negatif basillerde direnç problemi artmaktadır. Standart bir rehber eşliğinde hazırlanan bu antibiyogramlar, İstanbul'un yaklaşık dörtte birini temsil eden bölgemizdeki bu problemi net olarak ortaya koymaktadır. Hastane ve hastaneler üstü düzeyde enfeksiyon kontrolü ile ilgili daha fazla önlem alınması gereklidir. Bunun için hastanelerimizde antibiyotik direncinin önlenmesinde kullanılabilecek alternatif yöntemlerinin araştırıldığı prospektif çalışmalara ve farklı yöntemlerin etkinliklerini inceleyen derlemelere gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M39-A4 Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline. 2014, Fourth Edition. Wayne, PA.
2. Kohlmann R, Gatermann SG. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data-the influence of different parameters in a routine clinical microbiology laboratory. PLoS One 2016; 11(1): e0147965.
3. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, et al. Surveillance der antibiotika-anwendung und resistenzentwick lung auf intensivstationen (SARI). Dtsch Arztebl Int 2017; 114(50): 858-65.
4. Vincent J, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302(21)2323-9.
5. Shorr AF. Review of studies of the impact on gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. Crit Care Med 2009; 37(4): 1463-9.
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE VK. Deaths attributable to Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis 2014; 20(7): 1170-5.
7. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. PLoS One 2017; 12(10): e0186195.
8. Macvane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit. J Intensive Care Med 2017; 32(1): 25-37.
9. Pakyz AL. The utility of hospital antibiograms as tools for guiding empiric therapy and tracking resistance. Pharmacotherapy 2007; 27(9): 1306-12.
10. Rabs N, Wieczorkiewicz SM, Costello M, et al. Development of a urinary-specific antibiogram for gram-negative isolates: impact of patient risk factors on susceptibility. Am J Infect Control 2014; 42(4): 393-400.
11. Ak O, Batırel A, Ozer S, et al. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: a prospecive cohort study. Med Sci Monit 2011; 17(5): PH29-34.
12. Yüksek A, Turan BC, Güneş H, et al. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç paternleri. Int J Basic Clin Med 2013; 1(1): 1-6.
13. European centre for disease prevention and control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union Antibiotic consumption in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2017.
14. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 78(4): 443-8.
15. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. Lancet Infect Dis 2014; 14(8): 742-50.